

Diabetes mellitus Typ 2: Früh erkennen, früh behandeln!

RICHARD ALTORFER

Der Diabetes mellitus Typ 2 wird unterschätzt. Ein Grossteil der Patienten bleibt zu lange unerkant und wird zu lange nicht therapiert. Dabei gilt: Je früher die Behandlung einsetzt, desto besser die Prognose.

Waren vor acht Jahren weltweit noch 135 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen, werden es 2025 über 300 Millionen sein. Für diese Entwicklung ist in erster Linie die Zunahme von Übergewicht und Adipositas verantwortlich. Auch in Europa nimmt, so die Prognosen, die Zahl der Adipösen von 35 Millionen im Jahr 2000 auf 56 Millionen im Jahr 2025 zu. Bedenklich stimmt die Beobachtung, dass Adipositas und im Gefolge der Typ-2-Diabetes in den Entwicklungsländern die stärksten Zuwachsraten aufweisen. Am deutlichsten ist diese Tendenz in Asien zu beobachten. In diesen Regionen wird der Diabetes mellitus zu einem volkswirtschaftlichen Problem ersten Ranges.

Early diagnosis – early treatment

Eines der grössten Hindernisse auf dem Weg zur optimalen Therapie des Diabetikers ist die späte Diagnosestellung: Die Diagnose erfolgt meist erst, wenn die ersten Symptome auftreten. Dabei geht dem

manifesten Diabetes eine vermutlich viele Jahre lang dauernde Phase voraus, in der sich eine gestörte Stoffwechsellage, erkennbar an einer pathologischen Glukosetoleranz, feststellen lässt. Trotz des Wissens um die Möglichkeit, diabetische Risikopatienten auf einfache Weise frühzeitig zu erkennen, kommt auf jeden diagnostizierten ein unentdeckter Diabetiker. Die Screeningmassnahmen sind einfach: Ein erhöhter Nüchtern-Glukosewert kann der erste Hinweis sein; am Anfang der Diagnose steht aber meist ein pathologischer Glukosetoleranztest (GTT). «Die DECODE-Studie», sagte Professor Jaakko Tuomilehto, Helsinki, «zeigt, dass bei über 70-Jährigen die Prävalenz eines nicht diagnostizierten Diabetes mellitus bei über 11 Prozent liegt. Gar 24,6 Prozent der über 70-Jährigen weisen einen pathologischen GTT auf.» Kontrollierte Studien haben mehrfach gezeigt, dass die Progression in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 im Stadium des pathologischen GTT gestoppt oder zumindest wesentlich verzögert werden kann. Der pathologische GTT ist Ausdruck einer Minderfunktion der Betazellen des Pankreas, die ohne geeignete Therapie unausweichlich fortschreitet und die Le-

Merk- satz

- Grundsätzlich herrscht bei den Diabetologen Übereinstimmung darüber, dass die Therapie (diätetisch oder pharmakotherapeutisch) so früh wie möglich einsetzen und sich konsequent am Zielparame- ter HbA_{1c} orientieren sollte.

benserwartung der Patienten deutlich eingeschränkt (Abbildung 1). Erstes Anliegen muss demnach sein, die Diagnose einer diabetischen Stoffwechsellage so früh wie möglich zu stellen.

Tuomilehto empfiehlt, jene Patienten zu identifizieren, deren Risiko am grössten ist, und das mit Hilfe eines Fragebogens, der folgende Punkte umfasst:

- Alter
- Familienanamnese
- Blutglukose-Anamnese (z.B. Gestationsdiabetes)
- Lebensstil

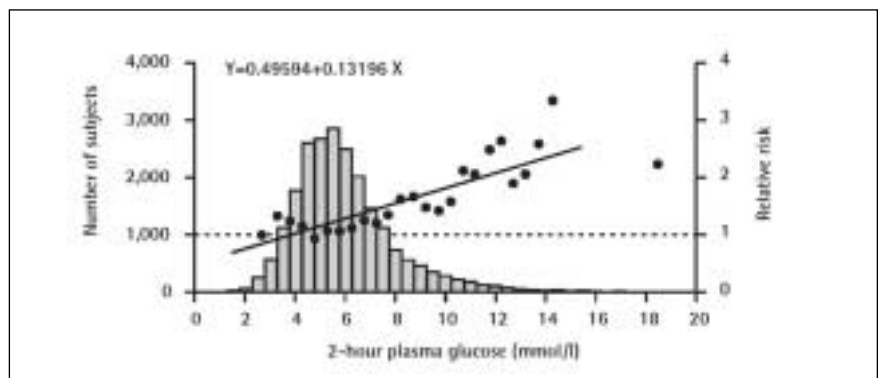


Abbildung 1: Die Gesamt mortalität zeigt eine lineare Beziehung zur Zweistunden-Plasmaglukose

Diabetes mellitus Typ 2: Früh erkennen, früh behandeln!

- Physische Inaktivität
- Body Mass Index (BMI)
- Hüftumfang

Daneben sollten sich potenziell gefährdete Patienten einem Screening mittels GTT unterziehen. Ziel muss sein, den Diabetes Typ 2 in einem Stadium zu erkennen, wo noch mindestens 50 Prozent der Betazellen funktionsfähig sind.

Eine frühzeitige Diagnose macht allerdings nur dann Sinn, wenn anschliessend mit der Behandlung nicht zugewartet

wird und diese im Falle des Versagens von Diät und «Lifestyle-Change» auch konsequent medikamentös erfolgt.

Behandlungsoptionen

Dr. Clifford J. Bailey, Birmingham, meinte: «Es gibt keine einzelne Behandlung, die alle Probleme behebt, die beim Typ-2-Diabetiker bestehen: Betazell dysfunktion mit verminderter Insulinproduktion auf der einen und Insulinresistenz auf der anderen

Seite. Da der Diabetes Typ 2 zudem eine Komponente des metabolischen Syndroms ist, muss die antidiabetische Behandlung immer auch die kardiovaskulären Risikofaktoren beachten.»

Zu den Grundlagen jeglicher Therapie gehören diätetische Massnahmen und – vielleicht noch wichtiger – Anleitung zu vermehrter körperlicher Aktivität. «Gelingt es, die Risikopatienten zur konsequenten Modifikation ihres Lebensstils zu bewegen – mit Gewichtsabnahme und Förderung der physischen Kondition –, dann nimmt das Diabetesrisiko um 58 Prozent ab», betonte Professor Rury Holman, Oxford. Das zeigen Studien aus Skandinavien (Abbildung 2). Oder umgekehrt: 35 Prozent aller Patienten, bei denen Diät und körperliche Betätigung nicht durchgehalten werden, entwickeln einen Diabetes.

Zentral ist auf jeden Fall die optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels. Gelingt das, dann – so zeigten die Resultate der berühmten Studie UKPDS – nimmt das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen um 25 Prozent und dasjenige von Herzinfarkten um 16 Prozent ab. Bedingung dafür ist eine Reduktion des HbA_{1c} um 1 Prozent. Dabei gilt: Je niedriger das HbA_{1c}, desto grösser der Nutzen. «Die UKPDS macht aber auch deutlich, dass eine Diät allein nur selten zum Ziel führt», meinte Professor Luc van Gaal, Antwerpen. Nur gerade 6 Prozent der Studienteilnehmer hielten ihre Diät über zehn Jahre hinweg bei, und weniger als 50 Prozent kamen mit einer Diät allein innerhalb von drei Jahren auf den angestrebten HbA_{1c}-Wert von 7 Prozent oder weniger. «Lifestyle-Change» inklusive Diät bilden also die Grundsteine der Behandlung, reichen in der Praxis aber selten.

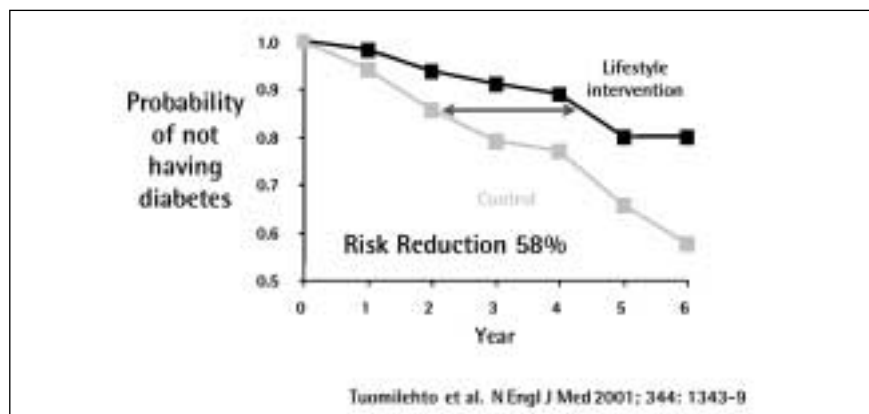


Abbildung 2: Risikoreduktion nach Lifestyle-Intervention in der finnischen Diabetes Prevention Study (DPS)

Metformin

- wirkt der Insulinresistenz entgegen
- verbessert die Insulinsensitivität in Leber und Muskel

Glibenclamid

- korrigiert die beeinträchtigte Insulinsekretion
- hilft Insulinspiegel wiederherzustellen

Fortgeschrittene Tablettentechnologie

- einzigartige Freisetzung von Glibenclamid durch ein Spektrum von Partikelgrössen
- frühere Freisetzung von Glibenclamid
- hochlösliche Metformin-Matrix
- äusserst effektiv in niedrigen Dosen mit Erhaltung der Verträglichkeit
- in der Schweiz erhältlich in zwei Tablettenstärken:
 - 250 mg / 1,25 mg
 - 500 mg / 2,5 mg

Abbildung 3: Die Fix-Kombination Metformin plus Glibenclamid

Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Optionen haben sich in den letzten Jahren erweitert. Heute stehen neben den klassischen Therapien mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen auch Glinide, Glitazone und Alpha-Glukosidasehemmer zur Verfügung. Sie alle haben unterschiedliche Angriffspunkte und lassen Raum für sinnvolle Kombinationen.

Diabetes mellitus Typ 2: Früh erkennen, früh behandeln!

Glucoavance®

Das besondere Interesse an diesem von der Firma Merck-Lipha organisierten Diabetes-Symposium in Sevilla galt der Kombinationstherapie des Diabetes mellitus, und da vor allem der Fix-Kombination Metformin plus Glibenclamid, die unter dem Markennamen Glucoavance® neu im Handel ist.

Der Typ-2-Diabetiker, so die Statistik, nimmt im Durchschnitt acht «Pillen» pro Tag ein. Freie Kombinationstherapien erhöhen die Zahl der täglich zu schluckenden Tabletten zusätzlich. Die Entwicklung von fixen Kombinationen ist deshalb erwünscht.

Die grösste Datenbasis besteht heute für die Fix-Kombination Metformin plus Glibenclamid. Interessant ist dabei die Beobachtung, dass es mit der fixen Kombination zu einer besseren Blutzuckerkontrolle kommt als mit einer dosismässig entsprechenden freien Kombination beider Mittel. Zum einen führen die Diabetologen diesen Effekt auf die bessere Compliance zurück, zum andern auf eine Optimierung der Galenik bei Glucoavance, die eine den physiologischen Bedingungen angepasste Freisetzung ermöglicht.

Die übliche Metformin-Dosierung (Gluco-phage®) beträgt 3-mal 500 mg, 2-mal 850 mg oder (neu) 2-mal 1000 mg täglich. In freier Kombination mit Glibenclamid (Daonil®) kommt der Patient auf vier bis sechs Tabletten täglich. Glucoavance ermöglicht in der fixen Kombination von 500/2,5 oder 250/1,25 die Reduktion der Tablettenzahl auf zwei bis drei pro Tag.

Die Galenik von Glucoavance – eine Matrix, bestehend aus Metformin, gefüllt mit Glibenclamid – erlaubt eine regelmässi-

gere und zeitlich optimierte Freisetzung des Sulfonylharnstoffs (Abbildung 3). Glibenclamid erscheint früher im Blut. Entsprechend rascher ist der Wirkungseintritt, er erfolgt nämlich just zum Zeitpunkt, in dem der Blutzucker am höchsten ist.

Zwei Vorteile ergeben sich daraus:

1. Das Hypoglykämierisiko nimmt ab, weil die Wirkung des Glibenclamids nicht erst nach sechs bis sieben Stunden einsetzt, wenn der Blutzuckerspiegel bereits wieder gesunken ist, sondern schon nach etwa drei Stunden, zum Zeitpunkt der postprandialen Blutzuckerspitze (Abbildung 4).
2. Es wird damit die für die Genese mikroangiopathischer Komplikationen gefährliche postprandiale Spitze gekappt. Diese Blutzuckerspitzen sind nach neuer Erkenntnis ein entscheidender Risikofaktor.

Studien, in denen die freie Kombination beider Arzneimittel mit der fixen Kombination verglichen wurde, zeigten alle, dass die fixe Kombination zu einem stärkeren Absinken des HbA_{1c} führt als die freie und dass dieser Effekt mit deutlich niedrigeren Dosen erreicht wird, als sie in der freien Kombination üblich sind.

S. Bruce et al. zeigten dies bei 1421 Patienten. 950 von ihnen erhielten über sechs Monate hinweg Glucoavance (maximale tägliche Dosis: 2000 mg/20 mg), 471 Metformin und Glibenclamid in freier Kombination (maximale tägliche Dosis: 2550 mg plus 20 mg). Die HbA_{1c}-Ausgangs-

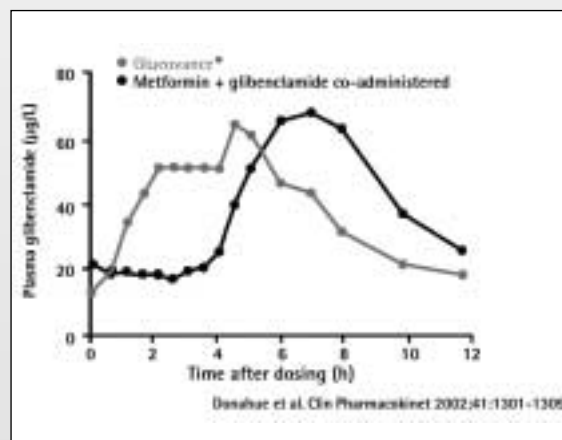


Abbildung 4: Vorteile der Koadministration von Metformin plus Glibenclamid in der DPS

werte waren in beiden Gruppen vergleichbar: 9,2 beziehungsweise 9,1 Prozent. Das Resultat war statistisch signifikant: In der Glucoavance-Gruppe sank das HbA_{1c} um 2 auf 7,2 Prozent, in der freien Kombinationsgruppe um lediglich 1,5 auf 7,6 Prozent, und dies mit im Mittel deutlich kleineren Medikamentendosen (6 mg vs. 10 mg Glibenclamid und 893 mg vs. 1297 mg Metformin). In der Subgruppe der Patienten, die mit HbA_{1c}-Werten über 8 Prozent begonnen hatten, war der Effekt noch ausgeprägter: In der Glucoavance-Gruppe sank das HbA_{1c} um 2,9 Prozent, in der freien Kombinationsgruppe um 1,9 Prozent.

Fazit: Die fixe Kombination von Metformin und Glibenclamid ist in Betracht zu ziehen:

1. wenn unter einer Metformin-Monotherapie die HbA_{1c}-Werte über 7 Prozent steigen
2. als Ersatz für eine freie Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff
3. wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht genügt
4. gegebenenfalls bei Neueinstellung.

Die Wahl des geeigneten Medikaments richtet sich nach verschiedenen Faktoren wie dem Phänotyp des Patienten oder allfälligen Kontraindikationen. Dabei führen,

so van Gaal, fast alle Antidiabetika, mit Ausnahme der Alpha-Glukosidasehemmer, zu Verbesserungen der glykämischen Kontrolle in ähnlichem Ausmass. Eine wichtige

Rolle bei der Wahl des Präparats spielt sein Wirkungsmechanismus. Grob gesagt: Sulfonylharnstoffe und Glinide greifen an der Betazelle an und veranlassen sie, mehr

Diabetes mellitus Typ 2: Früh erkennen, früh behandeln!

Insulin zu sezernieren. Metformin und Glitazone hingegen korrigieren auf verschiedenen Ebenen die Insulinresistenz, Metformin vor allem im Bereich von Leber- (Glukoneogenese) und Muskelzelle (Glukoseaufnahme), die Glitazone vermutlich besonders im Bereich des Fettgewebes.

«Metformin bietet sich vor allem bei übergewichtigen Patienten als Therapie erster Wahl an; es wirkt als einziges Mittel gewichtsneutral oder gar gewichtsreduzierend», stellte van Gaal fest. Dies kam im Rahmen der UKPDS zum Ausdruck. Übergewichtige Diabetiker profitierten besonders von Metformin; die kardiovaskulären Todesfälle nahmen bei ihnen um 42 Prozent ab, die kardialen Ereignisse aller Art um 39 Prozent. Selbstverständlich bleiben die Sulfonylharnstoffe, obschon wegen ihrer Tendenz zu hypoglykämischen Entgleisungen etwas ausser Mode geraten, daneben weiterhin unverzichtbar, und auch die Glitazone sind bei der Behandlung der Insulinresistenz nicht mehr wegzudenken, wenn Metformin nicht mehr ausreicht.

Therapeutische Strategie und Überwachung

Die Therapie beginnt meist als Monotherapie mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff. Als wichtigster Kontrollparameter bietet sich zurzeit der HbA_{1c}-Wert an. Als Grenzwert, oberhalb dessen weitere Massnahmen notwendig werden, gilt ein Wert von 7 Prozent. Alle Fachleute betonten, dass wiederholte Werte darüber unverzüglich zusätzliche Massnahmen nach sich ziehen müssten. Konkret: So wie im Stadium der rein diätetischen Therapie Werte über 7 Prozent eine zwingende Indikation zur Pharmakotherapie sind, zeigen Werte über 7 Prozent unter einer Monotherapie zwingend den Übergang zu einer Kombinationstherapie an, in der Regel die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Auch in dieser Phase der Diabetesbehandlung bleibt ein HbA_{1c}-Wert von 7 Prozent das Ziel. Gelingt es nicht, diesen Wert zu halten, folgen als nächste Schritte die Zugabe eines Glitazons und schliesslich die Insulintherapie.

Fazit und für den Praktiker von Bedeutung: Grundsätzlich herrscht bei den Diabetologen Übereinstimmung darüber, dass die Therapie (diätetisch oder pharmakotherapeutisch) so früh wie möglich einsetzen und sich konsequent am Zielparameter HbA_{1c} (7%) orientieren sollte. ●

Nach Beiträgen und Posterpräsentationen verschiedener Referenten am «Diabetes Education Forum» vom 2. bis 5. April 2003 in Sevilla, organisiert von der Firma Merck-Lipha.

Richard Altorfer

Interessenlage: Die Berichterstattung erfolgte im Auftrag und mit freundlicher Unterstützung der Firma Merck (Schweiz) AG, Division Lipha.